

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 27 mars 2001 (27.03.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01994	Référence du dossier du déposant ou du mandataire SANSYL006/PM
Date du dépôt international (jour/mois/année) 11 juillet 2000 (11.07.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 16 juillet 1999 (16.07.99)
Déposant FINIDORI, Claudine	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

31 janvier 2001 (31.01.01)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Henrik Nyberg no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (uspto)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SANSYL006/PM	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 00/01994	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11/07/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 16/07/1999
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

COMPOSES DE TITANE, LEUR PREPARATION ET UTILISATION

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/01994

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07F7/00 A61K31/00 A61K6/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07F A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DEAN, PHILIP A. W. ET AL: "Spectroscopic studies of inorganic fluoro complexes. III. fluorine-19nuclear magnetic resonance studies of silicon (IV), germanium(IV), andtitanium(IV) fluoro complexes"</p> <p>J. CHEM. SOC. A (1970), (15), 2569-74, XP002131802</p> <p>tableau 3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 septembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/09/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rinkel, L

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation
10/03/087
bco

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SANSYL006/PM	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01994	International filing date (day/month/year) 11 July 2000 (11.07.00)	Priority date (day/month/year) 16 July 1999 (16.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07F 7/00		
Applicant SANOFI-SYNTHELABO		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 31 January 2001 (31.01.01)	Date of completion of this report 31 July 2001 (31.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01994

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-11 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-16 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01994

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 16

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 16 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/FR 00/01994**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

The present Authority considers that the subject matter of Claim 16 is covered by the provisions of PCT Rule 67.1(iv). For that reason, no opinion will be formulated with regard to the question of whether the subject matter of said claim is industrially applicable (PCT Article 34(4)(a)(i)).

There is no single PCT criterion for assessing the industrial applicability of claim 16. Patentability may also depend on the wording of the claims. The European Patent Office, for example, does not recognise the industrial applicability of the subject matter of claims to the medical use of a known compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound (see also point V.2 of the present opinion) or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/01994

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-4, 6-16	YES
	Claims	5	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following document:

D1: J. CHEM. SOC. A (1970), (15), 2569-74.

2. a) The present application does not meet the requirements of novelty under PCT Article 33(2), since the subject matter of Claim 5 is not novel. Document D1 mentions a fluorinated titanium compound comprising a benzoic acid ligand, which is covered by formula (II) of Claim 5. Said compound (Table 3, page 2571), which has a charge of -2 and contains, 5 fluorides and one benzoate acting as ligand, challenges the novelty of Claim 5.

b) Claims 1-4 and 6-16 meet the requirements of novelty under PCT Article 33(2), since the complexes defined do not exhibit the same degree of substitution on the ligand (presence of hydroxy on the benzoic ring) as those described in D1. Similarly, the constituents of the compositions are not mentioned in D1.

3. Provided the novelty of Claim 5 were re-established, Claims 1-16 meet the requirements of inventive step

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/01994

under PCT Article 33(3), since the use of the compositions to prevent dental caries is not suggested by D1.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/01994

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Document D1 should have been cited and briefly outlined
in the description (PCT Rule 5.1(a)(ii)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 03 AUG 2001

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SANSYL006/PM	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01994	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11/07/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 16/07/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07F7/00		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 31/01/2001	Date d'achèvement du présent rapport 31.07.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Bertrand, S N° de téléphone +49 89 2399 7861



THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01994

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-11 version initiale

Revendications, N°:

1-16 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01994

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :
- ☐ l'ensemble de la demande internationale.
- ☒ les revendications n°s 16.

parce que :

- ☒ la demande internationale, ou les revendications n°s 16 concernant l'application industrielle en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :
voir feuille séparée
- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
- ☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.
2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:
- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.
- ☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01994

Nouveauté	Oui : Revendications 1-4, 6-16
	Non : Revendications 5
Activité inventive	Oui : Revendications 1-16
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-15
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :
voir feuille séparée

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Concernant le point III**Absence de formulation d'opinion quant à la possibilité d'application industrielle**

La présente Administration considère que l'objet de la revendication 16 est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de cette revendication est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si la revendication 16 est susceptible d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont la revendication a été formulée. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales (voir également le point 5.2 de la présente opinion) ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

Concernant le point V**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Il est fait référence au document suivant:

D1: J. CHEM. SOC. A (1970), (15), 2569-74.

2. a) La présente demande ne satisfait pas les exigences de nouveauté définies dans l'Article 33 (2) PCT, car l'objet de la revendication 5 n'est pas nouvelle. Le document **D1** mentionne un composé fluoré de titane possédant un ligand acide benzoïque, qui tombe sous l'énoncé de la formule (II) mentionnée dans la revendication 5. Ce composé (Table 3, p. 2571) de charge -2, possédant 5 fluorures et un benzoate en tant que ligands remet en cause la nouveauté de la

THIS PAGE BLANK (USPTO)

revendication 5.

b) Les revendications 1-4, 6 à 16 satisfont les exigences de nouveauté définies dans l'Article 33 (2) PCT, car les complexes ne possèdent pas les mêmes degrés de substitution sur le ligand (présence d'hydroxy sur le noyau benzoïque) que ceux décrits dans **D1**. De même, la constitution des compositions n'est pas mentionnée dans **D1**.

3. Pour autant que la nouveauté de la revendication 5 puisse être rétablie, les revendications 1-16 satisfont les exigences d'activité inventive telles que définies dans l'Article 33 (3) PCT dans la mesure où l'usage à des fins de prévention anti carie n'est pas suggéré par **D1**.

Concernant le point VII

Irrégularités dans la demande internationale

Le document **D1** devrait être cité dans la description, et brièvement commenté.
(Règle 5.1 (a) (ii) PCT).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 janvier 2001 (25.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/05797 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷: C07F 7/00,
A61K 31/00, 6/00

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01994

(22) Date de dépôt international: 11 juillet 2000 (11.07.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/09194 16 juillet 1999 (16.07.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement): FINIDORI,
Claudine [FR/FR]; 110, avenue Henri Ginoux, F-92120
Montrouge (FR).

(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

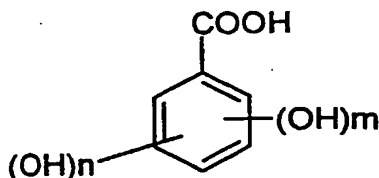
Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: TITANIUM DERIVED COMPOUNDS, PREPARATION AND USE THEREOF

(54) Titre: COMPOSES DE TITANE, LEUR PREPARATION ET UTILISATION



(II)

(57) Abstract: The invention concerns compounds derived from
titanium of formula $[\text{TiF}_x\text{L}_y]^{z-}$ wherein L represents a compound
of formula (II); wherein m is 0 or 1 and n is 0, 1 or 2, and x rep-
resents 2, 4 or 5, y represents 1 or 2 and z represents 0, 1 or 2.
The invention also concerns the use of said compounds in com-
positions for oral use, for preventing dental decay.

(57) Abrégé: L'invention se rapporte à des composés dérivés de
titane de formule $[\text{TiF}_x\text{L}_y]^{z-}$ dans laquelle L représente un com-
posé de formule (II) dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou

2, et x représente 2, 4 ou 5, y représente 1 ou 2 et z représente 0, 1 ou 2. L'invention se rapporte également à l'utilisation de ces
composés dans des compositions à usage buccal, en vue de prévenir la formation de la carie dentaire.

202740 2907E001

WO 01/05797 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

COMPOSES DE TITANE, LEUR PREPARATION ET UTILISATION

L'invention se rapporte à de nouveaux composés dérivés de titane, ainsi qu'à leur préparation.

5

L'invention se rapporte également à des compositions à usage buccal comprenant de tels composés dérivés de titane.

10

Il est connu que le tétrafluorure de titane (TiF_4) peut se fixer à la surface de la dent, en formant une couche protectrice amorphe, encore appelée glakis, à la surface de l'émail de la dent.

15

La formation d'une telle couche protectrice à la surface de la dent a conduit à envisager l'utilisation du tétrafluorure de titane comme agent de prévention et de traitement de la carie dentaire.

20

Le tétrafluorure de titane présente cependant l'inconvénient de présenter une forte acidité en solution aqueuse (pH de l'ordre de 1,5) agressive pour les tissus minéralisés et non compatible avec les pH physiologiques.

Son utilisation dans la prévention de la carie dentaire a donc été limitée jusqu'à présent à un usage professionnel, avec un temps d'application très court, suivi d'un rinçage.

25

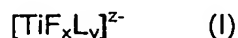
Le tétrafluorure de titane présente de plus l'inconvénient d'être relativement instable, notamment en solution aqueuse.

30

L'invention a pour but de remédier à ces inconvénients, en proposant des composés dérivés de titane IV comportant du fluor, capables de former un glakis à la surface de la dent, utilisables en solution aqueuse et à des pH physiologiques variant d'environ 6,5 à environ 7,5.

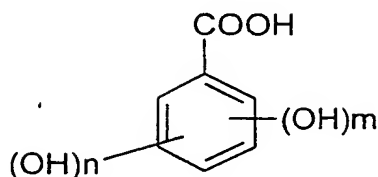
Les composés dérivés de titane selon l'invention répondent à la formule (I) suivante :

35



dans laquelle L représente un composé de formule (II) suivante :

5



(II)

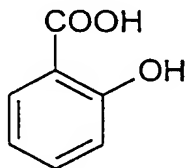
10 dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2,
et x représente 2, 4 ou 5, y représente 1 ou 2 et z représente 0, 1 ou 2.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétrique. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de
15 diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de la présente invention peuvent exister sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables. Toutes ces
20 formes font partie de l'invention.

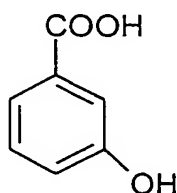
Selon l'invention, des composés L utilisables sont notamment les dérivés d'acide benzoïque, notamment l'acide hydroxy-2-benzoïque de formule :

25



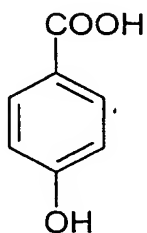
, l'acide hydroxy-3-benzoïque de formule :

30



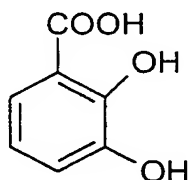
, l'acide hydroxy-4-benzoïque de formule :

5



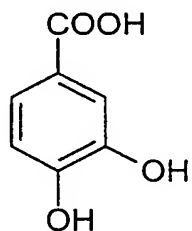
10 , l'acide dihydroxy-2,3-benzoïque de formule :

15



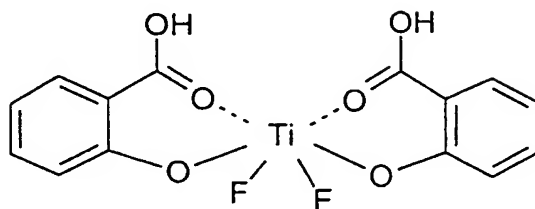
, l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque de formule :

20



Un exemple de composé dérivé de titane selon l'invention est le composé représenté par la formule suivante (III) :

25



30

(III)

Les composés dérivés de titane (IV) de l'invention peuvent être préparés en faisant réagir à température ambiante le fluorure de titane IV solide avec une solution d'acide benzoïque dans un solvant anhydre tel que l'acétonitrile, sous atmosphère d'azote.

5

Les produits de départ sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés par des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

10 L'invention vise également à protéger des compositions à usage buccal comprenant au moins un composé selon l'invention ainsi que l'utilisation des composés de dérivés de titane selon l'invention, en tant qu'agent de protection contre la carie dentaire.

15 Les compositions de l'invention comprennent au moins un composé selon l'invention en une quantité équivalente à d'environ 10 ppm à environ 10 000 ppm de fluor, calculé à partir du poids moléculaire du composé selon l'invention.

20 Les compositions de l'invention peuvent se présenter sous les diverses formes usuelles pour les compositions à usage buccal et notamment sous forme de pâte ou gel dentifrice, de bain de bouche, de spray, de mousse, de gargarisme, de gel dentaire ou de gomme à mâcher, baume, pâte, vernis, pastille, comprimé, collutoire, poudre, solution concentrée ou non, le véhicule étant alors choisi selon la forme d'utilisation désirée.

25

Les compositions de l'invention peuvent contenir, en plus du ou des composés dérivés de titane, à titre de véhicule ou pour leur activité propre, des excipients ou ingrédients habituellement utilisés dans les compositions à usage buccal.

30 Les compositions de l'invention sont préparées selon les procédés usuels correspondant aux véhicules choisis. Le véhicule physiologiquement acceptable peut être de nature différente selon la forme choisie pour la composition : solution aqueuse, solution hydroalcoolique épaissie ou non, gomme, excipient pâteux ou solide, etc.

35

Selon les formes désirées, les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre au moins un agent de polissage dans des proportions allant jusqu'à 80 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les agents de polissage sont par exemple d'origine minérale ou organique. Leur nature peut différer selon le véhicule
5 utilisé pour la forme choisie.

Des agents de polissage utilisables comprennent le carbonate ou bicarbonate de calcium, de magnésium, de sodium, les phosphates et sulfates de calcium, l'alumine et l'alumine hydratée, les silices, les oxydes, hydroxydes, trisilicates et pyrophosphates de magnésium ou de calcium, ou des composés cellulosiques
10 obtenus par broyage de graines de céréales par exemple.

Lorsque les compositions sont sous forme de pâte dentifrice, elles peuvent contenir un agent de polissage dans des proportions généralement comprises entre environ 2 % et environ 70 % en poids, de préférence entre environ 15 % et environ 25 % en
15 poids. Il s'agit en général d'un agent de polissage abrasif minéral constitué par un ou plusieurs composés, en grande partie insolubles dans l'eau. On peut citer à titre d'exemples les métaphosphates de sodium ou de potassium, le phosphate de calcium dihydraté, le phosphate dicalcique, le phosphate tricalcique, le pyrophosphate de calcium, l'alumine, les aluminés hydratés et en particulier
20 trihydratés, les silices, les silicates d'aluminium ou de zirconium, la bentonite ainsi que l'orthophosphate de magnésium ou le phosphate trimagnésien, les carbonates et bicarbonates de calcium, de sodium.

Les compositions de l'invention sous forme de pâte dentifrice peuvent également
25 comprendre un ou plusieurs agents de cohésion. De tels agents de cohésion peuvent être incorporés dans des proportions allant jusqu'à environ 10 % en poids par rapport au poids total de la composition, et de préférence entre environ 0,5 % et environ 3 % en poids. Les agents de cohésion peuvent être choisis notamment parmi les épaississants naturels tels que les alginates et les pectines, les gommes
30 naturelles comme la gomme adragante, les gommes de xanthane, de guar, de caroube ou de carraghénane, ou les épaississants synthétiques tels que les dérivés de cellulose, comme le sel de sodium de la carboxyméthylcellulose, la méthylcellulose, les hydroxyalkylcelluloses, les acides polyacryliques réticulés, les carraghénates synthétiques.

Selon certaines formes de réalisation, les compositions de l'invention peuvent comprendre un ou plusieurs agents tensioactifs suffisamment stables et moussants. Les agents tensioactifs utilisables peuvent être de nature anionique, amphotère, zwitterionique, cationique ou non-ionique.

De façon générale, les agents tensioactifs sont présents dans les compositions de l'invention dans une gamme pondérale variant d'environ 0,01 % à environ 4 %, de préférence d'environ 0,1 % à environ 2 %, par rapport au poids total de la composition.

En outre, les compositions de l'invention peuvent comprendre d'autres agents actifs utilisés dans l'hygiène buccale, notamment des agents connus pour réduire la mauvaise haleine, tels que par exemple les cyclodextrines, ou des composés du zinc tels que par exemple les halogénures de zinc, l'acétate de zinc, le citrate de zinc ou le fluorure de zinc, la chlorhexedine, le chlorure de cétypyridinium.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre également divers agents de cohésion, agents épaississants, agents antibiotiques, agents édulcorants, humectants ou rafraîchissants, agents peptisants, agents conservateurs, agents sucrants, colorants, arômes, substances et agents aromatisants, agents plastifiants, agents antibactériens ou bactéricides, vitamines, agents anti-tartre, cicatrisants, vasomoteurs, agents anti-saignements, agents actifs sur la gencive, agents anti-inflammatoires tels que l'enoloxone, la benzydamine, l'allantoïne, le permethol, etc.

Ces différents agents sont présents dans les compositions de l'invention selon la forme d'utilisation.

Ainsi, lorsque la composition à usage buccal est un spray, le véhicule peut être une solution hydro-alcoolique et la composition peut comprendre en outre des arômes, des agents peptisants, des agents édulcorants, humectants ou rafraîchissants.

Lorsque la composition à usage buccal est sous forme de bain de bouche, le véhicule peut être non aqueux, aqueux ou hydroalcoolique avec un ou plusieurs

agents tensioactifs et/ou un ou plusieurs agents épaississants, et peut comprendre en outre des agents bactéricides, des édulcorants et des substances aromatisantes.

- 5 A titre d'exemple, lorsque la composition est sous forme de gel dentaire, elle peut en outre comprendre des agents actifs sur la gencive.

Lorsque la composition est sous forme de gomme à mâcher, elle comprend au moins une gomme masticable naturelle ou synthétique, et peut comprendre de plus
10 des agents plastifiants, des vitamines, des agents aromatisants ou de sapidité, des agents sucrants, des agents humectants, des bactéricides, des agents conservateurs, des colorants.

Parmi les gommes masticables utilisables figurent notamment le latex d'hévéa, la
15 gomme chicle, la gomme schlong, l'acétate de polyvinyle et les élastomères de synthèse, notamment caoutchouc silicone, caoutchouc butyle ainsi que leurs dérivés et/ou mélanges.

Les compositions à usage buccal de l'invention peuvent comprendre en outre un
20 agent édulcorant. Parmi les agents édulcorants utilisables, on peut citer le saccharose, le lactose, le fructose, le xylitol, le cyclamate de sodium, le maltose ou le saccharinate de sodium, les glycyrrhizines de sodium ou d'ammonium, les mélanges d'alpha-glucosyl/stéviolglucoside, le D-mannitol, l'aspartame, l'acesulfam K, le sorbitol, le lycosin et leurs mélanges.

25 Les agents édulcorants sont présents généralement en une quantité allant jusqu'à environ 2 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Comme agents humectants, on peut citer le sorbitol, le glycérol ou le xylitol,
30 présents à ce titre dans des concentrations pouvant atteindre 70 % en poids.

En outre, des agents rafraîchissants, tels que le menthol ou l'éthylmaltol peuvent être incorporés dans les compositions de l'invention.

Il est également possible d'utiliser des agents conservateurs, choisis parmi notamment le parahydroxybenzoate de méthyle, le parahydroxybenzoate de propyle, le benzoate de sodium, la chlorhexedine, à des concentrations généralement d'environ 1 % en poids ou inférieures.

5

Les substances aromatisantes utilisables comprennent toutes celles autorisées à ce titre dans l'alimentation. Par exemple, on peut citer les essences de menthe, d'anis, d'eucalyptus, de cannelle, de girofle, de sauge, de réglisse, ou de fruits comme l'orange, le citron, la mandarine ou la fraise. Les substances aromatisantes sont

10

Les compositions de l'invention peuvent également comprendre un agent antibactérien choisi de préférence parmi notamment les huiles essentielles, extraits végétaux ou des substances telles que le chlorure de cétylpyridinium, l'alexidine, l'octinidine, l'hexetidine, le phénoxyéthanol, l'alcool phénéthylique, le triclosan, la chlorhexidine, le chlorure de cétylpyridinium, le delmopinol, dans des proportions allant jusqu'à environ 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

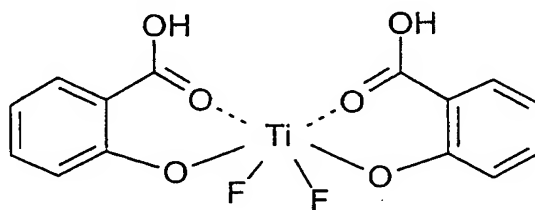
15

L'exemple qui suit illustre la préparation d'un composé dérivé de titane de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I. R. et R. M. N. confirment la structure du composé obtenu.

20

Exemple 1.

25 Préparation du composé de formule (III) :



30

(III)

- A 10 g (0,072 mole) d'une solution d'acide salicylique dans 100 ml d'acétonitrile anhydre sont ajoutés sous agitation et sous azote 5 g (0,040 mole) de fluorure de titane solide. Le mélange réactionnel prend rapidement une couleur orange, et la solution est laissée sous agitation pendant 24 heures. Après décantation et
- 5 concentration par évaporation, la solution est refroidie pendant la nuit et de petits cristaux en aiguilles se forment, correspondant à l'acide salicylique n'ayant pas réagi. La solution est filtrée à nouveau, concentrée et refroidie à 4°C pour donner de petits cristaux monocliniques jaunes-orangés. Après filtration et séchage sous vide, le composé de formule (III) est obtenu avec un rendement d'environ 49 %.
- 10 Point de fusion : 157-160°C (décomposition)

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études biologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés de formation d'un glacis à la surface de la dent et leur intérêt comme substances pour le traitement ou la prévention de la carie dentaire.

15

Un échantillon frais de dent est déposé dans une ampoule de verre contenant du coton humidifié et du thymol, à une température de + 4°C.

L'échantillon est débarrassé des tissus mous éventuellement présents sur la dent.

- La dent est ensuite polie dans une coupelle en caoutchouc contenant de la pierre
- 20 ponce exempte de fluorure, puis rincée dans un bain ultrasonique. L'échantillon est traité avec une solution aqueuse à pH 5 du composé (III) de l'invention pendant 10 minutes à 37°C. L'échantillon est ensuite lavé à l'eau pendant une minute et une fenêtre pratiquée à la surface de la dent est observée par microscopie.

- La formation d'une couche protectrice amorphe sur la surface de la dent après
- 25 traitement de l'échantillon par le composé (III) est mise en évidence.

Les résultats de ces essais biologiques montrent que les composés de l'invention présentent des propriétés de formation d'un glacis protecteur sur la surface de la dent.

- 30 Ils peuvent être utilisés dans le traitement et la prévention de la carie dentaire.

Des exemples de composition de l'invention sont donnés ci-après.

Formulation pour pâte dentifrice.

	Ingrédient	Quantité
	Composé de titane	qsp 2500 ppm de F
	Permethol	0,250 g
5	Sorbitol 70 %	25,00 g
	Silices précipitées	18,00 g
	Lauryl sulfate de sodium	2,00 g
	Carraghénate de sodium	1,00 g
	Oxyde de titane	1,00 g
10	Arôme menthe	0,950 g
	Gesweet	0,100 g
	Parabens	0,400 g
	Eau	qsp 100,00 g
15	<u>Formulation pour pâte dentrifice.</u>	
	Ingrédient	Quantité
	Composé de titane	qsp 1 500 ppm de F
	Digluconate de chlorhexidine	0,125 g
	Acétate de vitamine E	0,5 g
20	Sorbitol 70 %	28,00 g
	Silices précipitées	11,00 g
	Lauryl sulfate de sodium	0,750 g
	Chimexane NF	0,750 g
	Carboxyméthylcellulose sodique	1,300 g
25	Arôme menthe	1,00 g
	Saccharinate de sodium	0,150 g
	Oxyde de titane	1,00 g
	Parabens	0,300 g
	Phosphate dodecahydraté	0,070 g
30	Eau	qsp 100,00 g

Formulation pour bain de bouche.

Ingrédient	Quantité
Composé de titane	qsp 250 ppm de F

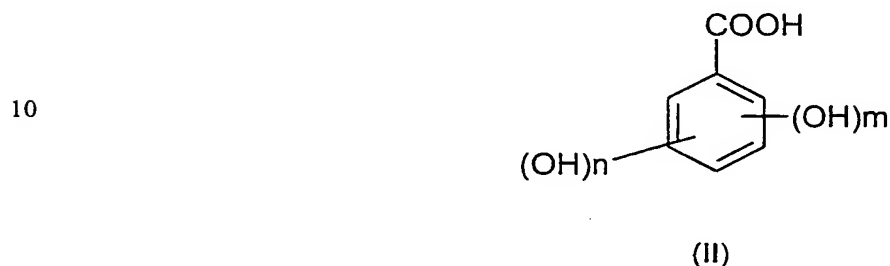
	Méthyl-4-esculétol de monoéthanolate de sodium	1 g
	D-Panthénol	5 g
	Crémophor RH 410	0,5 g
	Alcool à 95 % (V/V)	80 g
5	Gesweet	1 g
	Arôme menthe	0,795 g
	Bleu patenté	0,004 g
	Eau purifié	qsp 1 000 g
10	<u>Formulation pour bain de bouche.</u>	
	Ingrédient	Quantité
	Composé de titane	qsp 250 ppm de F
	Benzoate de sodium	0,4 g
	Alcool à 95 % (V/V)	10,00 g
15	Saccharinate de sodium	0,005 g
	Acide benzoïque	0,100 g
	Arôme mentholé	0,035 g
	Levomenthol	0,010 g
	Colorants	0,0012 g
20	Eau	qsp 100,00 g

REVENDICATIONS

1. Composé dérivé de titane répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle L représente un composé de formule (II) suivante :



dans laquelle m est 1 et n est 0, 1 ou 2,

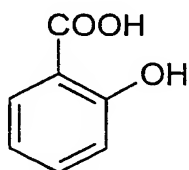
15

et x représente 2, 4 ou 5, y représente 1 ou 2 et z représente 0, 1 ou 2; sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, de bases libres ou de sels pharmaceutiquement acceptables.

20

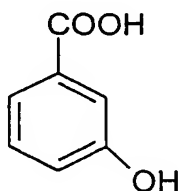
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés L sont choisis parmi les dérivés d'acide benzoïque, notamment l'acide hydroxy-2-benzoïque de formule :

25



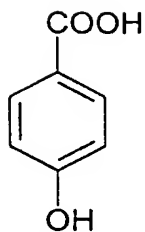
, l'acide hydroxy-3-benzoïque de formule :

30



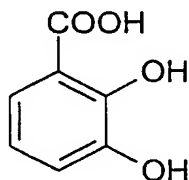
35 , l'acide hydroxy-4-benzoïque de formule :

5



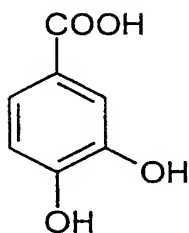
, l'acide dihydroxy-2,3-benzoïque de formule :

10



, l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque de formule :

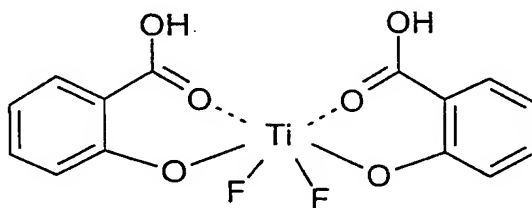
15



20

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule suivante (III) :

25



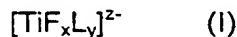
30

(III)

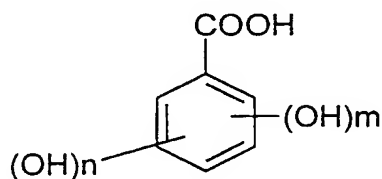
4. Procédé de préparation d'un composé dérivé de titane selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir le

fluorure de titane IV solide avec une solution d'acide benzoïque dans un solvant anhydre tel que l'acétonitrile, sous atmosphère d'azote.

5. Composition à usage buccal, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé dérivé de titane répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle L représente un composé de formule (II) suivante :



(II)

dans laquelle m est 0, 1 et n est 0, 1 ou 2,

et x représente 2, 4 ou 5, y représente 1 ou 2 et z représente 0, 1 ou 2; sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, de bases libres ou de sels pharmaceutiquement acceptables.

6. Composition à usage buccal selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé dérivé de titane en une quantité équivalente à d'environ 10 ppm à environ 10 000 ppm de fluor.

7. Composition à usage buccal selon la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de pâte ou gel dentifrice, de bain de bouche, de spray, de mousse, de gargarisme, de gel dentaire ou de gomme à mâcher, baume, pâte, vernis, pastille, comprimé, collutoire, poudre, solution concentrée ou non.

8. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un agent de polissage dans des proportions allant jusqu'à 80 % en poids par rapport au poids total de la composition, d'origine minérale ou organique.

9. Composition à usage buccal selon la revendication 8, caractérisée en ce que l'agent de polissage comprend notamment le carbonate et bicarbonate de calcium, de magnésium, de sodium, les phosphates et sulfates de calcium, l'alumine et
5 l'alumine hydratée, les silices, les oxydes, hydroxydes, trisilicates et pyrophosphates de magnésium, des composés cellulose obtenus par broyage de graines de céréales, les métaphosphates de sodium ou de potassium, le phosphate de calcium dihydraté, le phosphate dicalcique, le phosphate tricalcique, le pyrophosphate de calcium, l'alumine, les alumines hydratées et en particulier trihydratées, les silicates
10 d'aluminium ou de zirconium, la bentonite ainsi que l'orthophosphate de magnésium ou le phosphate trimagnésien.

10. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs agents de
15 cohésion, dans des proportions allant jusqu'à environ 10 % en poids par rapport au poids total de la composition, choisis notamment parmi les épaississants naturels tels que les alginates et les pectines, les gommes naturelles comme la gomme adragante, les gommes de xanthane, de guar, de caroube ou de carraghénane, les carraghénates synthétiques ou des épaississants synthétiques tels que les dérivés
20 de cellulose, comme le sel de sodium de la carboxyméthylcellulose, la méthylcellulose, les hydroxyalkylcelluloses ou les acides polyacryliques réticulés.

11. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 5 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs agents tensioactifs
25 de nature anionique, amphotère, zwitterionique, cationique ou non-ionique.

12. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 5 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs agents actifs utilisés dans l'hygiène buccale, notamment des agents connus pour réduire la
30 mauvaise haleine, tels que par exemple la chlorhexedine, le chlorure de cétypyridinium, les cyclodextrines ou des composés du zinc tels que les halogénures de zinc, l'acétate de zinc, le citrate de zinc ou le fluorure de zinc.

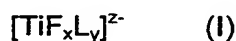
13. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 5 à
35 12, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs agents de

cohésion, agents épaississants, agents antibiotiques, agents édulcorants, humectants ou rafraîchissants, agents peptisants, agents conservateurs, agents sucrants, colorants, arômes, substances et agents aromatisants, agents plastifiants, agents antibactériens ou bactéricides, vitamines, agents anti-tartre, cicatrisants, vasomoteurs, agents anti-saignements, agents actifs sur la gencive, agents anti-inflammatoires tels que l'enoxolone, la benzydamine, l'allantoïne, le permethol.

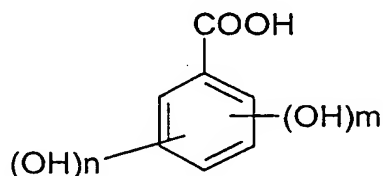
14. Composition à usage buccal selon la revendication 13, caractérisée en ce que les agents édulcorants comprennent le saccharose, le lactose, le fructose, le xylitol, le cyclamate de sodium, le maltose ou le saccharinate de sodium, les glycyrrhizinates de sodium ou d'ammonium, les mélanges d'alpha-glucosyl/stéviolglucoside, le D-mannitol, l'aspartame, l'acesulfam K, le sorbitol, le lycosin et leurs mélanges.

15. Composition à usage buccal selon la revendication 13, caractérisée en ce que les agents antibactériens comprennent les huiles essentielles, extraits végétaux ou des substances telles que l'alexidine, l'octinidine, l'héxétidine, le phénoxyéthanol, l'alcool phénéthylque, le triclosan, la chlorhexidine, le chlorure de cétypyridinium, le delmopinol, dans des proportions allant jusqu'à environ 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

16. Utilisation d'un composé dérivé de titane répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle L représente un composé de formule (II) suivante :



(II)

dans laquelle m est 0, 1 et n est 0, 1 ou 2,

et x représente 2, 4 ou 5, y représente 1 ou 2 et z représente 0, 1 ou 2; sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, de bases libres ou de sels pharmaceutiquement acceptables, en tant qu'agent de protection contre la carie dentaire.

THIS PAGE BLANK (U)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Mondiale de la Propriété Industrielle No

PCT/FR 00/01994

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07F7/00 A61K31/00 A61K6/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07F A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DEAN, PHILIP A. W. ET AL: "Spectroscopic studies of inorganic fluoro complexes. III. fluorine-19 nuclear magnetic resonance studies of silicon (IV), germanium(IV), and titanium(IV) fluoro complexes" J. CHEM. SOC. A (1970), (15), 2569-74, XP002131802 tableau 3	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 septembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/09/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rinkel, L

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01994

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F7/00 A61K31/00 A61K6/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DEAN, PHILIP A. W. ET AL: "Spectroscopic studies of inorganic fluoro complexes. III. fluorine-19 nuclear magnetic resonance studies of silicon (IV), germanium(IV), and titanium(IV) fluoro complexes" J. CHEM. SOC. A (1970), (15), 2569-74, XP002131802 table 3	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 September 2000

Date of mailing of the international search report

29/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rinkel, L

THIS PAGE BLANK